

原 著

術後せん妄に対する抑肝散投与の試み

倉内 宣明 向井 信貴 吉田 淳
 青柳 武史 丸山 将輝 笠島 浩行
 原 豊 鈴木 伸作 遠山 茂
 木村 純

Initial trial of Administration of Yokukansan for postoperative delirium

Nobuaki KURAUCHI, Nobutaka MUKAI, Atsushi YOSHIDA
 Takeshi AOYAGI, Masateru MARUYAMA, Hiroyuki KASAJIMA
 Yutaka HARA, Shinsaku SUZUKI, Shigeru TOHYAMA
 Jun KIMURA

Key words: 術後せん妄 —— 抑肝散 —— 認知症の周辺症状 ——
 抗精神病薬 —— 過鎮静

背 景

急性に錯乱, 幻覚, 妄想, 問題行動を発症する術後せん妄は, 術後回復を遷延させ, 看護負担が著しく増大する大きな問題である。せん妄の一般的な治療薬である抗精神病薬は, 容量依存的に過鎮静となり術後経過において重要な経口摂取や早期離床が困難になるが, 過鎮静を避けるとせん妄のコントロールが不十分になることがあり, 至適処方がむずかしいことが少なくない。

漢方薬の抑肝散は, 認知症の中核症状である記憶障害に対してではなく, 幻覚・妄想・脱抑制・昼夜逆転・徘徊・易怒・暴言・危険行動などの周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: 以下BPSDと略す) の改善に効果があるとされる¹⁾。7種の構成生薬とその主な作用は循環の改善および中枢抑制などである (表1)。西洋医学的にみると保険適応は神経症・不眠症・小児夜泣き・小児癇症であり, 主な副作用に偽アルドステロン症, 浮腫などがある。また本剤は認知症に対する投与でADLの改善が認められ, かつ, 過鎮静が認められないとされる, ユニークな薬剤である^{2, 3)}。

したがって早期経口摂取と離床を目指す術後の時期には抑肝散が抗精神病薬のような過鎮静を起さない点で適しており, また, 認知症の周辺症状とほぼ一致する術後

表1 抑肝散 出典: 保嬰撮要

● 方意		
肝気が昂ぶって興奮するものを抑える方剂。 元来は小児の引きつけの処方。		
● 古典的な処方と作用		
白朮 4.0g	中枢抑制, 消炎, 筋弛緩	
茯苓 4.0g	免疫賦活, 消炎, 抗凝固利尿	
川芎 3.0g	循環改善, 貧血改善	
当帰 3.0g	循環改善, 貧血改善	
紫胡 2.0g	解熱・消炎・筋弛緩	
甘草 1.5g	鎮静, 鎮痙, 消炎	
釣藤鈎 3.0g (煎じ上る寸前に添加)	脳循環改善, 抗痙攣	
● 本臨床研究で投与したツムラ抑肝散エキス顆粒では		
◇朮の解釈により白朮が着朮となっている。		
◇保険適応: 神経症・不眠症・小児夜泣き・小児癇症		
◇主な副作用: 偽アルドステロン症, 浮腫, 食欲不振, など		

せん妄の症状改善作用を期待することができると考えられる。しかし, 消化器外科の術後早期からの投薬に経口薬は原則的に適さず, 日常診療で投与する漢方薬はエキス顆粒であるため, 従来漢方薬の投与は対象外であった。近年は術後経口摂取時期が早まっていることや, 経腸栄養チューブの留置例が増えてきており, その一環として大建中湯を術後消化管運動の賦活や癒着予防に早期から内服する臨床報告が増えてきた^{4, 5)}。そこでわれわれは術後早期におけるせん妄治療に対して抑肝散エキス顆粒の投与は検討すべき課題であると考えた。

目 的

外科手術後にせん妄を発症した症例に対して術後日数にかかわらず抑肝散を経口または経管投与して、そのコンプライアンス、薬効、および有害事象を確認した。

対 象 と 方 法

2007年6月から本臨床研究を始め10人程度に試みることにした。対象は術後せん妄発症と診断した時点で抑肝散投与を担当医の裁量で決定した。開始後3ヵ月で8症例となった時点で終了し、評価を行った。投与薬剤はツムラ抑肝散エキス顆粒であり、投与量、投与方法は7.5g/分3を適宜経口または経管投与することとし、投与期間は主治医が無効と判断するか、せん妄から離脱したと診断するまでとした(表2)。

表2 抑肝散の投与方法と評価項目

投与方法	
●抑肝散7.5g 3×を経口または経管投与	
●担当医が無効と判定、または有効で症状消失まで投与	
評価項目	
●精神活動 不眠(不眠の訴え・昼夜逆転など)	
●異常知覚(幻覚、幻視、妄想など)	
●危険行動(ベッド柵越え、Tube 抜去など)	
●不穏言動(奇声、多弁、易怒など)	
●処置 四肢抑制、看護管理室内観察の有無	
●併用抗精神病薬の有無と増減	
●ADLスコア	
●転倒・転落アセスメントスコア	
●担当医の総合評価	

表3 ADLスコアシート

病棟名	氏名	性別 男・女	年齢 歳	
入院・退院時のADLスコア				
※入院時は必須であるが、6歳未満は不要項目に沿って○印を付けて下さい				
分類	所見			
	自立	一部介助	全介助	不明
食事	2	1 切ったり、バターを塗ったりなどで介助を必要とする	0	9
移乗	3	2 軽度の介助で可能 1 高度の介助を必要とするが、座っていられる。	0 座位バランス困難	9
整容	1 顔/髪/歯/髭剃り	0	0	9
トイレの動作 トイレの使用	2	1 多少の介助を必要とするが おおよそ自分一人である	0	9
入浴	1	0	0	9
平地歩行	3	2 一人介助で歩く 1 車いすで自立	0	9
階段	2	1	0	9
更衣	2	1	0	9
排便管理	2	1 時々失敗	0 失禁	9
排尿管理	2	1 時々失敗	0 失禁	9

評価項目は、投与10日以内の症状を表2のように不眠、異常感覚、危険行動、不穏言動、四肢抑制や看護管理室内観察、併用抗精神病薬の有無と増減、ADLスコア、転倒・転落アセスメントスコア、および主治医評価の9項目で評価した。これらの情報の大部分は本臨床研究の影響を受けていない病棟看護師の看護記録から抽出した。特にADLおよび転倒・転落の評価は市立函館病院において各患者にチャート式に行われており(表3、4)、その総合点数を採用した。

結 果

対象となった症例の手術は、全身麻酔下鼠径ヘルニア修復術1例、腹腔鏡下胆嚢摘出術1例、十二指腸潰瘍に対する大網充填術1例、結腸切除術2例、肝切除術2例、そして全胃幽門輪温存脾頭十二指腸切除術1例であった。年齢は59歳から88歳で平均77.5歳、男女比はともに4人ずつで1対1だった(表5)。

症状の評価項目に該当する症例数は不眠が8例全例で認められ、以下、知覚異常3例、不穏言動7例、危険行動7例、四肢抑制・看護管理室へのベッド移動管理が6例、抗精神病薬併用が4例、ADLスコア評価と転倒・転落アセスメントスコア評価が8例であった。

抑肝散投与によって不眠は全例で改善が認められ、知

表4 転倒・転落アセスメントスコアシート

転倒・転落アセスメントスコアシート					
ID		危険度 1 (0～5点) (青) 転倒・転落の可能性がある 危険度 2 (6～15点) (黄) 転倒・転落を起こしやすい 危険度 3 (16点以上) (赤) 転倒・転落をよく起こす シグナル表示			
分類	特徴	評価スコア	患者評価		
			／	／	／
A 年齢	<input type="checkbox"/> 60歳以上 <input type="checkbox"/> 9歳以下	2 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B 既往歴	<input type="checkbox"/> 転倒転落したことがある <input type="checkbox"/> 気を失ったことがある	2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C 感覚	<input type="checkbox"/> 視野、視力障害がある(日常生活に支障がある) <input type="checkbox"/> 難聴がある(日常生活に支障がある)	1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D 活動領域	<input type="checkbox"/> 移動に介助が必要である <input type="checkbox"/> 歩行が安定していない	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E 認識力	<input type="checkbox"/> つじつまの合わない言動がある <input type="checkbox"/> 少し前の言動が思い出せないことがある	4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F 薬剤	<input type="checkbox"/> 鎮痛剤 <input type="checkbox"/> 降圧利尿剤 <input type="checkbox"/> 向精神薬 <input type="checkbox"/> 化学療法 <input type="checkbox"/> 睡眠薬 <input type="checkbox"/> 麻薬	各1 各3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G 排泄	<input type="checkbox"/> 便や尿が間に合わず、もれることがある <input type="checkbox"/> 便や尿をした感じがいつもある <input type="checkbox"/> 夜間トイレに行く <input type="checkbox"/> ポータブルトイレを使用している <input type="checkbox"/> トイレ介助が必要	各2 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H 性格	<input type="checkbox"/> 何でも自分でやろうとする方である <input type="checkbox"/> 遠慮がちで、人にものを頼みにくい方である	3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
オリエンテーション看護師名	備 考	合計点			
		危険度			
		看護師サイン			

表5 対象症例の結果

年齢	性別	疾患	臨時手術	術式	精神疾患／脳梗塞	その他の既往	術後合併症	合併症発生日	せん妄発症日	抑肝散投与期間	症状改善	完全離脱
50代	女	転移性肝癌		肝切除	なし	S状結腸癌術後	胆汁瘻	0POD	4POD	6POD～5日間	1日目	4日目
70代	男	肝内結石症／慢性胆嚢炎		肝切除	なし	なし	なし	—	0POD	2POD～11日間	3日目	3日目
80代	女	上行結腸癌／閉塞性イレウス	臨時	右半結腸切除術	なし	なし	創感染	8POD	2POD	6POD～8日間	1日目	3日目
70代	男	虚血性S状結腸穿孔／汎発性腹膜炎	臨時	ハルトマン手術	なし	なし	再挿管／誤嚥	8(0)※POD	11(3)POD	13(5)POD～15日間	5日目	—
70代	男	中部胆管癌		幽門輪温存脾頭十二指腸切除術	なし	DM	創感染	9POD	0POD	12POD～21日間	1日目	—
80代	女	急性壊疽性胆嚢炎	臨時	腹腔鏡下胆嚢摘出術	認知症	HT, DM	喘息発作	0POD	0POD	6POD～8日間	8日目	—
80代	男	急性胃潰瘍穿孔／汎発性腹膜炎	臨時	開腹大網充填術	認知症／脳梗塞	なし	創感染	9POD	1POD	5POD～15日間	3日目	9日目
70代	女	右内鼠径ヘルニア		鼠径ヘルニア根治術 (PHS法)	認知症	なし	創部血腫	1POD	0POD	0POD～8日間	2日目	4日目

※) 気管内挿管後の日数

覚異常の3症例も全例で改善された。ほか、不穏言動と危険行動はともに7例中6例で改善され、1例は不変であった。四肢抑制・看護管理室観察となった6例中4例で抑制解除、一般病室観察となり、2例は評価期間中四肢抑制が続けられた。抗精神病薬併用は4例で行っており、1例で終了、2例で減量したが、1例で増量した。ADLスコアは8例中7例でスコアが上昇し、1例で変わらなかった。転倒・転落アセスメントスコア(危険度1が0-5点, 危険度2が6-15点, 危険度3が16点以上)の3段階評価で術前に危険度3であった5症例のうち1例で危険度1に改善し、危険度2の2例と危険度1の1例は不変であった。もとより危険度が最高ランクの症例が多かったのだが悪化した症例はなかった。エキス顆粒であるツムラ抑肝散は1例で経腸栄養ルートから投与したが、残りの7例では通常の経口内服を行い、服薬コンプライアンスに問題を生じなかった。有害事象については、偽アルドステロン症や浮腫を認めず、ADLを低下させる過鎮静を認めなかった。術後せん妄の諸症状のうちいずれかの症状改善は全症例で認められ、その効果発現は最短で翌日であり最長で8日目だった。最後に主治医は8例中5症例で術後せん妄の改善あり、と評価し、2例で変わらず、1例は悪化と評価した。主治医評価を総合評価と位置づけるとせん妄からの離脱率は62.5%だった(図1)。

考 察

術後せん妄の発症は、いわゆる認知症の周辺症状と同様の幻覚、妄想、昼夜逆転、徘徊、易怒、暴言、など様々な症状が起こるため、外科病棟では患者の安全を守りつつ、早期離床や早期経口摂取を進めることに関して極めて重大な支障と看護の負担をもたらす。この点に関して

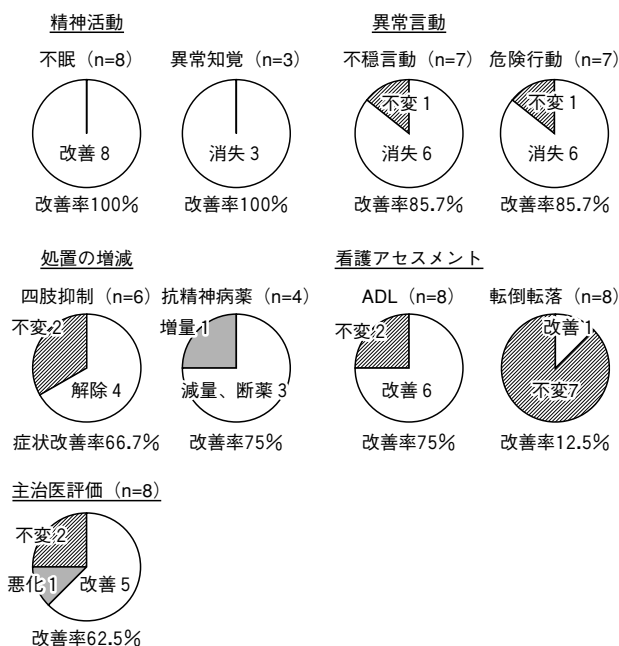


図1 抑肝散投与後の臨床評価

各評価項目によって該当症例数が異なる。転倒・転落評価のみ改善率が低かったが、抗精神病薬の投与では過鎮静で悪化することがあるのに対して悪化例がなかったことに注目したい。

Tanjiらは認知症患者のBPSD症状と介護負担感の増大に有意な相関があることを報告している⁶⁾。したがって、術後せん妄対策は急務の課題となっている。

一般に認知症の治療では、その機序から中核症状である認知機能障害の治療と周辺症状の治療を分けており、周辺症状のBPSDに対しては非定型の神経遮断薬であるリスペリドンなど、あるいは定型の神経遮断薬であるハロペリドール、塩酸チアプリドなどが用いられてい

る。しかしながら2005年にもっとも強い警告とされるブラック・ボックス警告としてFDAが認知症のBPSDに対するリスベリドンなどの非定型抗精神病薬の危険性を警告した⁷⁾。その後には、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を比較した場合に定型抗精神病薬の方が危険であるとの報告もあり、精神神経科の臨床現場は混乱したが⁸⁾、FDAが2005年に出した警告を定型抗精神病薬にまで広げると警告し⁹⁾、事態はいよいよ深刻となっている。警告は投与期間が10週以上の試験におけるデータを元にしており、われわれが行う術後投与は一過性であることからこのような問題は少ないと考えられるが、症状を十分抑制すると過鎮静に陥ることが少なくないことや、保険診療上抗精神病薬が統合失調症などの適応のみで認知症の周辺症状に適応がないことなど、抗精神病薬を用いることの実地臨床上の問題は少なくない。

抑肝散は古典的な漢方の処方であるが、認知症に対する効果は精神神経科で徐々に注目されるようになった。Iwasakiらは、認知症患者52名を無作為に抑肝散投与群27例と対照（非投与）群25例に分けて、投与1週後の効果不十分例に塩酸チアプリドの投与をするプロトコルで行ったが、対照群の11例にのみ塩酸チアプリドの追加投与を必要とし、BPSDの指標としての精神症状スコア（Neuropsychiatric Inventory Score：NPIスコア）とADLの指標としてのBarthel Indexスコアがコントロール群では変化がなかったが抑肝散投与群では2つのスコアともに有意な改善を示したと報告した¹⁰⁾。最近ではMizukamiらが抑肝散投与期と非投与期を設定して投与一非投与と非投与一投与の2群で前向き研究を行ったところ、抑肝散投与期に認知機能ならびにADLを低下させることなく周辺症状を有意に改善したと報告した¹¹⁾。認知症の周辺症状と類似のせん妄に加えてADLの維持あるいは改善までも期待できることは、術後回復期の患者管理に適していると考えられた。

抑肝散は比較的早期に効果発現するとされるが、自験例で抑肝散投与翌日から睡眠障害の消失を認めた症例があり、また評価した諸症状の改善率も高かった。しかし、術後せん妄は一過性のもので身体の術後回復に伴って消失する病態であることから、抑肝散の更なる厳密な有効性の評価は病状の自然回復を除外する必要があると考えられた。有害事象に関しては自験8例では認められず、特に抗精神病薬で見られるような過鎮静を認めなかったことは注目すべきと考えられた。また、術後早期におけるせん妄患者へエキス顆粒の漢方薬投与の問題は、自験例で全例が経口あるいは経管投与が可能であったことから重視しなくても良いと考えられた。したがって、抑肝散は術後せん妄の薬物治療として有効である可能性があ

り、臨床現場で継続して投与を試みるとともに更なる臨床研究をする意義があると考えられた。

文 献

- 1) 原敬二郎：老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について．日東洋医誌，1987；35：49-54．
- 2) 藤原道弘，江頭伸昭，内田直樹，ほか：高齢者医療認知症の問題行動における漢方薬剤の有用性 抑肝散の薬理を中心に．医薬ジャーナル；2007；43：103-110．
- 3) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al：A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. J Clin Psychiatry, 2005；66：248-252．
- 4) 加瀬義夫，佐藤和子，村田 品，ほか：漢方薬の基礎研究から新しい臨床研究への展開 大建中湯の消化管機能に対する作用．薬誌，2003；123：36-39．
- 5) 西堀秀樹，長谷川博俊，石井良幸，ほか：イレウス治療・予防における大建中湯．Med Sci Digest, 2007；33：753-756．
- 6) Tanji H, Ootsuki M, Matsui T, et al：Dementia Caregivers' burdens and use of public services. Geriatr Gerontol Int, 2005；5：94-98．
- 7) Kuehn BM：FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. JAMA, 2005；293：2462．
- 8) 田北昌史：認知症のBPSDに非定型抗精神病薬を使用すべきか否か．やってやれないことはない？精神医学，2006；48：1168-1170．
- 9) Kuehn BM：FDA：Antipsychotics risky for elderly. JAMA, 2008；300：379-380．
- 10) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al：A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. J Clin Psychiatry, 2005；66：248-252．
- 11) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al：A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. Int J Neuropsychopharmacol, 2009；12：191-199．